

DELPHION**RESEARCH****PRODUCTS****INSIDE DELPHION**

Logout | My Account | Search

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

Derwent Record

Email En

View: [Expand Details](#) Go to: [Delphion Integrated View](#)Tools: Add to Work File: [Create new Work](#)

Derwent Title: **New organic nitrate compounds containing 3-nitrato-pivaloyl groups - useful for inhibiting platelet aggregation and reducing coronary perfusion pressure**

Original Title: [DE19634793A1: S- und O-Nitratocetylverbindungen](#)

Assignee: **SCHWARZ PHARMA AG Non-standard company**

Inventor: **None**

Accession/Update: **1998-160155 / 199815**

IPC Code: **C07C 323/59 ; C07C 229/22 ;**

Derwent Classes: **B05;**

Manual Codes: **B10-A05(Nitrate, nitrite) , B14-F01B(Cardiac stimulant) , B14-F04(Anticoagulant, antiaggregants, thrombolytic)**

Derwent Abstract: **(DE19634793A) The following organic nitrates are new:
N-benzoyl-O-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serine ethyl ester (I);
N,O-di[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serine ethyl ester;
N,S-di[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteine ethyl ester (II);
N,S-di[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteinamide;
N-acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteine ethyl ester;
N,S-di[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteine cyclohexyl ester;
N-benzoyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteine ethylester;
N-acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteine cyclohexyl ester;
S-(2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl)-2-mercaptopbenzoic acid;
N,S-di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteine t-butyl ester.
Use - The compounds inhibit platelet aggregation and reduce coronary perfusion pressure.**

Dwg.0/0

Family:

	PDF	Patent	Pub. Date	Derwent Update	Pages	Language	IPC Code
	<input checked="" type="checkbox"/>	DE19634793A1	* 1998-03-05	199815	6	German	C07C 323/59
Local appls.: DE1996001034793 Filed:1996-08-29 (96DE-1034793)							

INPADOC Legal Status:

[Show legal status actions](#)

First Claim:

[Show all claims](#) Organische Nitrat, dadurch gekennzeichnet, daß sie folgende Verbindungen darstellen:

N-Benzoyl-O-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester
N,O-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester
N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteinamid
N-Acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester

N-Benzoyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
 N-Acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester
 S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-2-mercaptopbenzoësäure
 N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-tert.-butyl-ester

Priority Number:

Application Number	Filed	Original Title
DE1996001034793	1996-08-29	

Related
Accessions:

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C1998-051718	C		
1 item found			

Title Terms:

NEW ORGANIC NITRATE COMPOUND CONTAIN NITRATO PIVALOYL GROUP
USEFUL INHIBIT PLATELET AGGREGATE REDUCE CORONARY PERfusion
PRESSURE

[Pricing](#) [Current charges](#)

Derwent Searches: [Boolean](#) | [Accession/Number](#) | [Advanced](#)

Data copyright Thomson Derwent 2003



Copyright © 1997-2004 The Thor

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#)



AL

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 34 793 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
C07C 323/59
C 07 C 229/22
// C07C 203/04

⑯ Aktenzeichen: 196 34 793.9
⑯ Anmeldetag: 29. 8. 96
⑯ Offenlegungstag: 5. 3. 98

DE 196 34 793 A 1

⑯ Anmelder:
Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim, DE

⑯ Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden
⑯ Entgegenhaltungen:
EP 4 51 760 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ S- und O-Nitroatoacylverbindungen

DE 196 34 793 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue organische Nitrate und Verfahren zu deren Herstellung.

Organische Nitrate (Salpetersäureester) sind bewährte Arzneistoffe zur Behandlung von Herzkrankungen. Sie entfalten ihre Wirkung sowohl durch eine Herzentlastung über eine Senkung von Vor- und Nachlast als auch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung für das Herz über eine Erweiterung der Koronarien.

In den vergangenen Jahren wurde jedoch festgestellt, daß die in der Therapie eingesetzten klassischen organischen Nitrate wie Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat oder Isosorbid-5-mononitrat bei kontinuierlicher Zufuhr hoher Dosen innerhalb kurzer Zeit eine deutliche Abschwächung der Wirkung, die Nitrattoleranz, aufweisen.

EP 0 362 575 A1, EP 0 451 760 A1 und WO 95/00477 A1 offenbaren Nitrate, welche keine Nitrattoleranz entwickeln. Die beschriebenen Verbindungen sind alle aus Nitrotoalkansäuren und schwefelhaltigen Aminosäuren oder Peptiden zusammengesetzt, wobei die Carboxylgruppen der Nitrotoalkansäure mit der Aminogruppe der Aminosäure oder des Peptides zu einem Säureamid verknüpft sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue organische Nitratverbindungen, welche eine oder mehrere Nitrotoalkansäuren und Aminosäuren oder Peptide mit mindestens einer Thiol- oder Hydroxylgruppe oder Thiosalicylsäure enthalten, wobei mindestens eine Nitrotoalkansäure mit der Thiol- oder Hydroxylgruppe der Aminosäure oder des Peptides oder mit der Thiolgruppe der Thiosalicylsäure verestert ist. Überraschenderweise wurde für diese Verbindungen gefunden, daß sie bereits in geringer Konzentration äußerst wirksam sind und insbesondere die Thrombozytenaggregation stark hemmen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind:

N-Benzoyl-O-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester
 N,O-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester
 25 N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
 N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteinamid
 N-Acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
 N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester
 N-Benzoyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
 30 N-Acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester
 S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-2-mercaptopbenzoësäure
 N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-tert.-butylester

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Alle Verbindungen wurden mittels Protonen-entkoppelter ^{13}C -NMR-Spektroskopie (200 MHZ-Spektrometer) charakterisiert. Die angegebenen Resonanzsignale sind bezogen auf CDCl_3 (77.10 ppm) bzw. CD_3OD (49.00 ppm). Soweit Feststoffe erhalten wurden, sind auch die Schmelzpunkte angegeben.

Beispiel 1

40

Darstellung von N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester

Zu einer auf 2°C gekühlten Lösung von 8,8 g (30,0 mmol) N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cysteinethylester in 50 ml Dichlormethan wurden unter Rühren eine Lösung von 5,7 g (31,5 mmol) 3-Nitroato-pivaloylchlorid in 20 ml Dichlormethan zugegeben, wobei die Temperatur auf 9°C ansteigt. Hierzu wurde unter Rühren eine Lösung von 3,2 g (31,5 mmol) Triethylamin gelöst in 20 ml Dichlormethan unter Eisbadkühlung in ca. 15 Minuten zugetropft (exotherm und Triethylammoniumhydrochlorid fällt aus). Zur Vervollständigung der Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung nacheinander zweimal mit je 10 ml 1 N Salzsäure, einmal mit 10 ml einer ca. 9%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 10 ml entmineralisiertem Wasser gewaschen. Die Dichlormethan-Phase wurde am Rotations-Verdampfer bis zur Gewichtskonstanz eingeengt. Der verbleibende ölige Rückstand von 13,2 g wurde durch präparative Säulenchromatographie mit einem Eluenten von 80 Methanol und 20 Wasser (V/V) über eine RP₁₈-Säule getrennt. Die das Titelprodukt enthaltene Fraktion wurde am Rotations-Verdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde zur azeotropen Trocknung in 100 ml Ethylacetat gelöst und erneut am Rotavapor bis zur Gewichtskonstanz eingeengt, wobei ein farbloser öiger Rückstand von 9,2 g N,S-Di-(3-nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester übrig bleibt (\cong 69.8% der Theorie).

Elementaranalyse berechnet:

C 41.00%; H 5.73%; N 9.56%; O 36.41%; S 7.30%;

60

Elementaranalyse gefunden:

C 40.94%; H 5.79%; N 9.6%; O 36.5%; S 7.15%.

^{13}C -NMR(CDCl_3): 14.07, 22.29, 22.45, 22.69, 22.76, 30.14, 41.94, 49.29, 52.55, 62.22, 77.26, 78.00, 169.79, 174.18, 203.03.

65

Beispiel 2

Darstellung von N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester

DE 196 34 793 A1

Setzt man N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-cyclohexylester anstelle des in Beispiel 1 beschriebenen N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester ein erhält man bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung ein viskoses, farbloses Öl von N,S-Di-(3-nitratopivaloyl)-L-cystein-cyclohexylester in 87,0%iger Ausbeute.

Elementaranalyse berechnet:

5

C 46.24%; H 6.33%; N 8.51%; O 32.42%; S 6.50%;

Elementaranalyse gefunden:

C 46.30%; H 6.35%; N 8.5%; O 32.3%; S 6.5%.

¹³C-NMR(CDCl₃): 22.33, 22.50, 22.72, 22.82, 23.60, 25.24, 30.26, 31.35, 31.44, 41.94, 49.29, 52.70, 53.50, 74.96, 77.29, 78.01, 169.20, 174.14, 203.00.

10

Beispiel 3

Darstellung von N-(Acetyl)-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester

15

Setzt man N-(Acetyl)-L-cystein-cyclohexylester anstelle des in Beispiel 1 beschriebenen N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester ein erhält man bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung ein farbloses Öl von N-(Acetyl)-S-(3-nitratopivaloyl)-L-cystein-cyclohexylester in 78,1%iger Ausbeute.

20

Elementaranalyse berechnet:

C 49.22%; H 6.71%; N 7.17%; O 28.68%; S 8.21%;

Elementaranalyse gefunden:

C 49.31%; H 6.68%; N 7.2%; O 28.6%; S 8.3%.

¹³C-NMR(CDCl₃): 22.68, 22.94, 23.53, 25.23, 30.72, 31.29, 31.39, 49.24, 51.94, 74.81, 77.39, 169.53, 170.11, 202.08.

25

Beispiel 4

Darstellung von NS-Di-[2,2-dimethyl-3-nitrooxy-1-oxopropyl]-L-cysteinamid

30

Setzt man N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cysteinamid anstelle des in Beispiel 1 beschriebenen N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester ein erhält man bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung ein farbloses Öl von N,S-Di-(3-nitratopivaloyl)-L-cysteinamid in 68,3%iger Ausbeute.

35

Elementaranalyse berechnet:

C 36.22%; H 5.70%; N 15.84%; O 30.15%; S 12.09%;

Elementaranalyse gefunden:

C 36.29%; H 5.75%; N 15.7%; O 30.1%; S 12.0%.

¹³C-NMR(CDCl₃): 22.20, 22.39, 22.61, 22.89, 30.25, 42.04, 49.32, 50.68, 53.17, 77.30, 78.30, 171.98, 175.08, 204.53.

40

Beispiel 5

Darstellung von N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-tert-butylester

45

Setzt man N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-tert-butylester anstelle des in Beispiel 1 beschriebenen N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester ein erhält man bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung ein farbloses Öl von N,S-Di-(3-nitratopivaloyl)-L-cystein-tert-butylester in 73,5%iger Ausbeute.

50

Elementaranalyse berechnet:

C 44.71%; H 6.88%; N 8.69%; O 29.78%; S 9.95%;

Elementaranalyse gefunden:

C 44.80%; H 6.79%; N 8.6%; O 29.8%; S 9.9%.

¹³C-NMR(CDCl₃): 22.37, 22.44, 22.70, 22.84, 27.93, 30.34, 41.95, 49.29, 50.81, 52.91, 77.29, 78.04, 83.36, 168.83, 174.04, 202.71.

55

Beispiel 6

60

Darstellung von N,O-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester

Setzt man O-(3-Nitratopivaloyl)-L-serin-ethylester anstelle des in Beispiel 1 beschriebenen N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester ein erhält man bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung ein farbloses Öl von N,O-Di-(3-nitratopivaloyl)-L-serin-ethylester in 50,5%iger Ausbeute.

65

Elementaranalyse berechnet:

C 42.55%; H 5.95%; N 9.92%; O 41.57%;

Elementaranalyse gefunden:
C 42.49%; H 5.96%; N 9.9%; O 41.5%.

¹³C-NMR(CDCl₃): 14.14, 22.28, 22.39, 22.44, 42.03, 42.23, 52.60, 62.43, 64.03, 77.51, 77.99, 169.13, 174.07.

5

Beispiel 7

Darstellung von N-(Benzoyl)-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester

10 Setzt man N-(Benzoyl)-L-cystein-ethylester anstelle des in Beispiel 1 beschriebenen N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester ein erhält man bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung (Eluent 70 Methanol und 30 entmineralisiertem Wasser V/V) ein farbloses Öl von N-(Benzoyl)-S-(3-nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester in 95,8%iger Ausbeute.

15 Elementaranalyse berechnet:
C 51.25%; H 5.57%; N 7.03%; O 28.11%; S 8.05%;
Elementaranalyse gefunden:
C 51.27%; H 5.51%; N 7.0%; O 28.2%; S 8.0%.

20 ¹³C-NMR(CDCl₃): 14.16, 22.69, 22.75, 30.70, 49.28, 52.59, 62.27, 77.29, 127.15, 128.68, 131.99, 133.49, 167.06, 170.16, 202.72.

Beispiel 8

25 Darstellung von N-(Acetyl)-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester

Setzt man N-(Acetyl)-L-cystein-ethylester anstelle des in Beispiel 1 beschriebenen N-(3-Nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester ein erhält man bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung (Eluent 70 Methanol und 30 entmineralisiertem Wasser V/V) ein farbloses Öl von N-(Acetyl)-S-(3-nitratopivaloyl)-L-cystein-ethylester in 84,3%iger Ausbeute.

Elementaranalyse berechnet:
C 42.85%; H 5.99%; N 8.33%; O 33.30%; S 9.53%;
Elementaranalyse gefunden:
C 42.81%; H 5.92%; N 8.4%; O 33.3%; S 9.4%.

¹³C-NMR(CDCl₃): 14.06, 22.64, 22.68, 22.94, 30.58, 49.21, 51.81, 62.09, 77.36, 169.97, 170.10, 202.17.

Beispiel 9

40 Darstellung von N-(Benzoyl)-O-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester

3.02 g (12,73 mmol) N-(Benzoyl)-L-serin-ethylester wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und anschließend mit 2.31 g 3-Nitratopivaloylchlorid in 10 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur langsam versetzt, dabei fällt Triethylaminhydrochlorid aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Dann wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeengt. Die Substanz wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten Ethylacetat/η-Hexan 1/1 (V/V) gereinigt. Die das Titelprodukt enthaltene Fraktion wurde am Rotationsverdampfer bis zur Gewichtskonstanz eingeengt, wobei ein farbloser ölicher Rückstand von 3.2 g N-(Benzoyl)-O-(3-nitratopivaloyl)-L-serin-ethylester übrig bleibt (≈ 65.1% der Theorie).

Elementaranalyse berechnet:
C 53.40%; H 5.80%; N 7.33%; O 33.47%;
Elementaranalyse gefunden:
C 52.35%; H 5.80%; N 7.4%; O 33.3%.

¹³C-NMR(CDCl₃): 13.77, 21.86, 21.92, 41.82, 52.11, 61.87, 64.06, 77.20, 126.87, 128.28, 131.62, 133.21, 169.07, 173.70.

Beispiel 10

60 Darstellung von S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-2-mercaptobenzoësäure

7,7 g (50 mmol) 2-Mercaptobenzoësäure wurden in 40 ml Wasser suspendiert und durch Zugabe einer Lösung von 4,4 g (110 mmol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser aufgelöst. Anschließend wurden bei ca. 0°C eine Lösung von 10,9 g (60 mmol) 3-Nitratopivaloylchlorid in 10 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur aufwärmen, röhrt 1.5 Stunden nach und säuert das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 10 ml konz. Salzsäure in 100 ml Wasser auf pH = 1 an. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt. Das getrocknete Rohprodukt (15,5 g) wurde in 20 ml Ethylacetat und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Dabei unlösliche

Bestandteile wurden durch eine mit Kieselgel gefüllte Fritte abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats wurde aus 10 ml Ethylacetat und 20 ml η -Hexan umkristallisiert wobei man 10.5 g S-(3-Nitratopivaloyl)-2-mercaptopbenzoësäure mit einem Schmelzpunkt von 116,2°C in 70,0%iger Ausbeute erhält.

5

Elementaranalyse berechnet:

C 48.16%; H 4.38%; N 4.68%; O 32.07%; S 10.71%;

Elementaranalyse gefunden:

C 48.20%; H 4.35%; N 4.7%; O 32.0%; S 10.6%.

10

^{13}C -NMR(CDCl₃/CD₃OD, 1:1, V/V): 22.79, 50.08, 78.00, 127.75, 130.32, 131.66, 132.43, 136.36, 137.76, 169.10, 201.58.

15

Pharmakologische Daten

15

Hemmung der Thrombozytenaggregation in vitro

Der Thrombozytenaggregationsassay wurde an gewaschenen humanen Thrombozyten durchgeführt, welche, wie von Radomski M.W. et al., Thromb. Res. 30, 383-9 (1983) beschrieben, hergestellt wurden. Die Aggregation wurde von Kollagen ausgelöst und spektroskopisch in einem Aggregometer verfolgt. Die Thrombozytenaggregation wurde in Gegenwart verschiedener Nitrate bestimmt, wobei eine konzentrationsabhängige Hemmung der Aggregationsneigung gemessen wurde. Für jede Substanz wurde der IC₅₀-Wert ermittelt, welcher durch diejenige Konzentration der Testsubstanz definiert ist, bei der eine 50%ige Hemmung eintritt.

20

Nachfolgende Tabelle enthält die IC₅₀-Werte einer beispielhaft ausgewählten Verbindung sowie für die bekannten Verbindungen Isosorbid-5-mononitrat, 2,2-Dimethyl-3-(nitrooxy)-propansäure und N-[2,2-Dimethyl-3-(nitrooxy)-oxopropyl]-N-acetylglycyl-L-cystein-ethylester.

25

Tabelle 1

Substanz	Hemmung der Collagen-induzierten Thrombozytenaggregation an gewaschenen Plättchen IC ₅₀ [μM]
N,O-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester	5.9 ± 1.2
2,2-Dimethyl-3-(nitrooxy)-propansäure	> 100
N-[2,2-Dimethyl-3-(nitrooxy)-oxopropyl]-N-acetyl-glycyl-L-cystein-ethylester	79.3

40

Es ist offensichtlich, daß die erfindungsgemäße Verbindung eine deutlich stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation aufweist als die bekannten Verbindungen.

Wirkung auf den koronaren Perfusionsdruck am Langendorff-Herzen

45

Die Wirkung auf den Koronarflußanstieg bzw. die Reduktion des koronaren Perfusionsdrucks wurde an isoliert präparierten Rattenherzen (Langendorff-Präparation) untersucht. Die Herzen wurden mit oxygenierter (95% O₂/5% CO₂) Krebs-Henseleitlösung (pH = 7.4) bei 37°C perfundiert. Nach Erreichen eines stabilen basalen koronaren Perfusionsdrucks wurden Testsubstanzen in aufsteigenden Konzentrationen als kontinuierliche Infusionen zugegeben, wobei vor Gabe der nächsthöheren Konzentration das Erreichen einer stabilen Herzantwort abgewartet wurde. Der Zusatz eines Nitrate bewirkt hierbei eine Koronardilatation und somit ein Absinken des Koronarwiderstands bzw. Perfusionsdrucks. Es wurden die Resultate als prozentuale Reduktion des basalen koronaren Perfusionsdrucks ausgedrückt. EC₁₀ ist die Testsubstanzkonzentration, die hierbei einen 10%igen Effekt bewirkt.

50

Tabelle 2

55

Substanz	Reduzierung des koronaren Perfusionsdrucks am isolierten Rattenherzen (Langendorffpräparation) EC ₁₀ [μM]
N,O-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester	5
2,2-Dimethyl-3-(nitrooxy)-propansäure	400
N-[2,2-Dimethyl-3-(nitrooxy)-oxopropyl]-N-acetyl-glycyl-L-cystein-ethylester	20.0

65

Patentanspruch

Organische Nitrate, dadurch gekennzeichnet, daß sie folgende Verbindungen darstellen:
N-Benzoyl-O-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester

- 5 N,O-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-serin-ethylester
N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cysteinamid
N-Acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester
10 N-Benzoyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-ethylester
N-Acetyl-S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-cyclohexylester
S-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-2-mercaptobenzoësäure
N,S-Di-[2,2-dimethyl-3-(nitrooxy)-1-oxopropyl]-L-cystein-tert.-butylester

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65